

VALUTAZIONE DEL RISCHIO: TUMORE DEL SENO PRECOCE RECETTORE ORMONALE POSITIVO/HER2 NEGATIVO: COME GESTIRE I CASI DIFFICILI IN CLINICA

www.medscape.org/collection/assessing-risk-ebc-italian

Capitolo 1: Attuali raccomandazioni per la valutazione del rischio nelle pazienti con tumore del seno precoce HR positivo/HER2 negativo

Sara M. Tolaney, MD, MPH: Salve, mi chiamo Sara Tolaney. Sono responsabile della divisione di oncologia della mammella presso il Dana-Farber Cancer Institute e professoressa associata di medicina alla Harvard Medical School. Benvenuti a questa attività intitolata "Valutazione del rischio: tumore del seno precoce recettore ormonale positivo/HER2 negativo, come gestire i casi difficili in clinica".

Questa attività comprende 5 capitoli, inclusa una discussione con la dottoressa Elizabeth Mittendorf sulla necessità della dissezione ascellare per la valutazione del rischio e discussioni tra la dottoressa Hope Rugo e il dottor Javier Cortés sulla gestione delle pazienti ad alto rischio borderline e su come le valutazioni genomiche e i referti del DNA tumorale circolante (ctDNA) vengono usati nel contesto clinico per valutare il rischio di recidiva.

Vorrei iniziare con una panoramica sulle attuali raccomandazioni per la valutazione del rischio nelle pazienti con tumore del seno precoce recettore ormonale positivo/HER2 negativo (tumore del seno precoce HR+/HER2-). Sappiamo che le pazienti con un significativo coinvolgimento linfonodale presentano un rischio alto di recidiva dovuta alla malattia positiva ai recettori per gli estrogeni (ER). Le pazienti che presentano un coinvolgimento di 4 o più linfonodi presentano un rischio $\geq 30\%$ per i successivi 10 anni. Le pazienti con 1-3 linfonodi positivi presentano un rischio che si aggira intorno al 20%.

Anche se siamo molto fortunati ad avere a disposizione le terapie endocrine che ci aiutano a mitigare questo rischio, come tamoxifene, aromatasi e soppressione ovarica, è fondamentale identificare in modo specifico le pazienti che possono presentare un rischio più alto di recidiva e le pazienti che potrebbero presentare una malattia endocrina refrattaria. Dunque, queste sono le

pazienti che presentano un rischio elevato di insorgenza di eventi precoci, che si verificano solitamente entro i primi 2-3 anni di terapia adiuvante.

Uno studio che ha esaminato in modo specifico questa popolazione è lo studio monarchE, che ha valutato proprio queste pazienti a rischio molto alto che tendono a sviluppare eventi molto precoci. Per cercare di identificare questo rischio, sono state esaminate le caratteristiche clinico-patologiche, prendendo in esame le pazienti con coinvolgimento di 4 o più linfonodi positivi o con 1-3 linfonodi positivi e un tumore di grandi dimensioni (oltre 5 cm) o di alto grado, o potenzialmente con un alto livello di Ki-67.

Sappiamo che il livello di Ki-67 di per sé è un fattore prognostico ed è associato a tassi di recidiva più alti. Tali tassi di recidiva tendono a presentarsi con tempistiche più precoci. Da questo studio, come vedremo meglio durante questa attività, è emerso un significativo miglioramento con l'aggiunta di abemaciclib, con una riduzione del rischio di circa il 30%. La differenza assoluta tra questi due bracci era di poco superiore al 5%. In generale, il beneficio di abemaciclib è stato osservato in modo simile nel gruppo con un basso livello di Ki-67 e nei gruppi con un alto livello.

Le tossicità includevano eventi come diarrea, che è risultata prevalentemente di basso grado, oltre che una lieve neutropenia. Era presente un basso rischio di eventi tromboembolici, oltre che malattia polmonare interstiziale.

In base a questi dati, la FDA ha approvato abemaciclib per le pazienti che soddisfano i criteri di idoneità dello studio monarchE in base alle dimensioni del tumore, al grado e allo stato dei linfonodi, e ha inoltre aggiunto nei criteri di idoneità le pazienti con un livello alto di Ki-67. Il motivo per questa indicazione era che si voleva osservare una tendenza in termini di beneficio della sopravvivenza, e la tendenza è stata osservata solo nelle pazienti con un alto livello di Ki-67. Credo che sia importante considerare che il follow-up è durato solo 27 mesi e questa analisi della sopravvivenza è stata squisitamente esplorativa e non pre-programmata, e gli eventi sono risultati insufficienti per osservare eventuali tendenze statistiche.

Dunque, la posizione dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO®) e del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) è stata leggermente più flessibile e nelle loro linee guida per l'uso di abemaciclib prevedono che si debba semplicemente soddisfare i criteri di idoneità dello studio monarchE: presenza di 4 o più linfonodi positivi o coinvolgimento di 1-3 linfonodi positivi con un tumore di dimensioni superiori a 5 cm o di alto grado. Ciò ci ha consentito di avere a disposizione abemaciclib per queste pazienti con rischio particolarmente alto, e credo che questo sia fondamentale, in quanto queste sono le pazienti che tendono a sviluppare eventi precoci e presentano un rischio più alto di recidiva.

Abbiamo dunque abemaciclib per le nostre pazienti ad alto rischio con ER positivo, e abbiamo anche olaparib per le pazienti ad alto rischio con mutazione *BRCA* nella linea germinale. Questi dati provengono dallo studio OlympiA che ha valutato la terapia adiuvante in pazienti con tumore del seno in stadio precoce ad alto rischio con mutazione *BRCA* nella linea germinale e le ha randomizzate a un anno di olaparib o un anno di placebo. Lo studio ha dimostrato che la somministrazione di olaparib per un anno ha determinato la riduzione di circa il 40% degli eventi relativi alla sopravvivenza libera da malattia invasiva (iDFS), oltre che un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza globale (OS). Per questo, l'FDA ha approvato l'indicazione di olaparib per le pazienti con tumore del seno ad alto rischio con mutazione *BRCA* nella linea germinale.

È molto importante avere queste opzioni per le nostre pazienti ad alto rischio ed è altrettanto importante ricordare che per la malattia ad alto rischio ER positiva può essere preso in considerazione abemaciclib per due anni, in base ai dati dello studio monarchE. E per coloro che presentano una mutazione *BRCA* nella linea germinale, ovvero che sono ad alto rischio, si può pensare a un anno di olaparib.

Continuare al segmento successivo di questa attività.

Capitolo 2: È necessaria la dissezione ascellare per la valutazione del rischio?

Sara M. Tolaney, MD, MPH: Salve, mi chiamo Sara Tolaney. Mi occupo di oncologia medica della mammella presso il Dana-Farber Cancer Institute, e oggi interviene la mia collega Elizabeth Mittendorf, professoressa di chirurgia alla Harvard Medical School e titolare del Robert and Karen Hale Distinguished Chair in oncologia chirurgica presso il Dana-Farber Cancer Institute. Beth, molte grazie per la tua partecipazione.

Elizabeth A. Mittendorf, MD, PhD: Grazie.

Dott.ssa Tolaney: Penso che forse potremmo iniziare con il primo caso, ovvero quello di una donna di 58 anni in post-menopausa che, dopo essersi sottoposta a una lumpectomia e a una valutazione del linfonodo sentinella, ha riscontrato un carcinoma duttale invasivo di 3,5 cm di grado intermedio e, in base alla valutazione del linfonodo sentinella, presentava un coinvolgimento di 2 linfonodi su 3.

Il tumore era fortemente positivo al recettore ER e al progesterone (PR) e HER2 negativo, e l'oncologo medico aveva inviato un punteggio di recidiva (RS) al test Oncotype DX per prendere una decisione in merito al beneficio che avrebbe potuto o meno apportare la chemioterapia, e il risultato era alto, pari a 28. Dunque, il medico ha deciso di procedere con la chemioterapia sistemica adiuvante. La paziente ha ricevuto un trattamento a base di antraciclina seguito da taxano, e c'era bisogno di decidere anche se fosse necessario abemaciclib.

Dunque, per tornare al punto temporale post-operatorio, dottoressa Mittendorf, se tu avessi visto questa paziente e questa avesse presentato un coinvolgimento di 2 linfonodi su 3, avresti eseguito la dissezione ascellare una volta visti i risultati del linfonodo sentinella?

Dott.ssa Mittendorf: Dunque, Sara, in base alle sperimentazioni controllate randomizzate che guidano la gestione chirurgica delle pazienti, la risposta alla domanda sarebbe no. Dovremmo pensare ai dati dello studio ACOSOG Z0011, secondo cui per le pazienti che iniziano con linfonodi clinicamente negativi (e presumo che questa paziente rientrasse in questa categoria) e poi presentano 1 o 2 linfonodi sentinella positivi, non si procede con la dissezione di routine. Ciò si basa sull'idea che la radioterapia che seguirà andrà a trattare i pochi linfonodi ascellari e il follow-up a lungo termine, della durata di +10 anni, per Z0011 dimostra che non vi sono differenze nella sopravvivenza delle pazienti che si sottopongono o meno alla dissezione dei linfonodi. Dal punto di vista chirurgico, avrei detto che la paziente non necessita di dissezione dei linfonodi.

Dott.ssa Tolaney: Dal punto di vista dell'oncologia medica, per quanto riguarda il processo decisionale relativo alla chemioterapia, avevamo abbastanza informazioni, in quanto [la paziente] presentava un punteggio RS alto; sarebbe stata comunque sottoposta alla chemioterapia. Anche se si fosse sottoposta alla dissezione e avessimo trovato forse un altro paio di linfonodi, quando una paziente presenta 4 o più linfonodi positivi, solitamente si procede con la chemioterapia in ogni

caso, a prescindere dal punteggio. La domanda si pone dopo la chemioterapia, quando si somministra la terapia endocrina. In questo caso, avremmo avviato un inibitore dell'aromatasi. Ma a questo punto sarebbe sorta una domanda: avremmo aggiunto abemaciclib?

La sfida che dobbiamo affrontare adesso è questa: cosa avremmo fatto se il caso fosse stato più complesso? Supponiamo di avere la stessa situazione: una donna di 58 anni in post-menopausa che si presenta con linfonodi ascellari clinicamente negativi e torna dopo la chirurgia con lumpectomia e linfonodo sentinella con lo stesso tumore di 3,5 cm, ma diciamo che adesso è di grado 1 e ha un coinvolgimento di 2 linfonodi su 3.

Quindi torniamo da te, Beth. In questo specifico caso, diciamo che il punteggio di recidiva risulta basso e, supponendo che abbia solo 2 linfonodi, l'oncologo ritiene che non rientri nei criteri RxPONDER, e abbia deciso che la chemioterapia non è necessaria in una donna in post-menopausa con un basso RS. Ma in realtà, se ci fossero stati 4 linfonodi positivi, la decisione sarebbe stata diversa. Avrebbe un impatto anche su abemaciclib perché attualmente la paziente non sarebbe in grado di soddisfare i criteri di idoneità ma, se ci fossero 4 linfonodi positivi, potrebbe soddisfare i criteri di idoneità dello studio monarchE e potrebbe assumere abemaciclib. La comprensione del coinvolgimento linfonodale può cambiare le raccomandazioni sulla terapia sistemica. Come pensi a queste situazioni in termini di come procedere in seguito alla chirurgia ascellare?

Dott.ssa Mittendorf: Ottima domanda, perché, come sai, ne parliamo piuttosto frequentemente nei nostri incontri tra esperti oncologi. Di nuovo, la letteratura sugli interventi chirurgici che potrei citare si riferisce allo studio Z0011, ma voi forse potreste dire che non è necessario. Ma la questione è più complicata, perché adesso i miei colleghi del team multidisciplinare, sia voi in qualità di oncologi medici sia i nostri colleghi radioterapisti oncologi, potreste volere conoscere effettivamente l'estensione complessiva del carico dei linfonodi per prendere delle decisioni.

Abbiamo esaminato i nostri dati del Dana-Farber, in particolare quelli relativi alle donne nella fascia d'età 50-75 anni, con da 1 a 3 linfonodi sentinella positivi dopo un quadro clinico di T 1-3, N0, HR-positivo e RS >26. Quindi, lo scenario che hai appena descritto. È emerso che solo circa l'1,5% aveva 3 o più linfonodi positivi.

Dei dati un po' più datati del Memorial Sloan Kettering hanno esaminato una vasta popolazione di pazienti HR positive, HER2 negative ed è emerso che meno del 10% presentava 4 o più linfonodi positivi. Dunque, è molto probabile che una paziente non li abbia, ma capisco il beneficio di conoscere l'estensione del carico dei linfonodi. In considerazione della pubblicazione dello studio monarchE, sarei interessata a conoscere il punto di vista del team multidisciplinare in merito a questa paziente, in particolare in che misura l'estensione totale del carico dei linfonodi influirebbe sulle decisioni, anche del radioterapista oncologo. Io sarei pronta a prendere in considerazione una dissezione dei linfonodi per tale ragione, se consente di indirizzare il trattamento.

Dott.ssa Tolaney: È molto complicato, perché credo che i numeri che tu hai citato siano un po' bassi in termini di probabilità di trovare ulteriore carico linfonodale. Come si valuta il rischio/beneficio in questo caso quando si tratta di sottoporre di nuovo la paziente a un intervento chirurgico ed eseguire una dissezione per ottenere delle informazioni al fine di poter prendere una decisione sul trattamento sistemico?

Dott.ssa Mittendorf: Credo che il rischio di cui si preoccupa la maggior parte delle persone è il rischio di linfedema, che non è secondario. Prevediamo che queste pazienti avranno un buon esito nel lungo termine, quindi si tratta di una questione di sopravvivenza. Il rischio di linfedema con la sola dissezione del linfonodo sentinella è pari o inferiore al 5%. Se procediamo con una dissezione del

linfonodo ascellare, forse si avvicina di più al 20%. Le pazienti che si sottopongono alla dissezione ascellare probabilmente richiederanno anche la radioterapia linfonodale regionale, e a questo punto si sale verso il 35%. Dunque, prendere in considerazione il linfedema non è un aspetto secondario. Si tratta di un importante argomento da affrontare in primo luogo con i colleghi del team multidisciplinare, per assicurarsi che le informazioni siano condivise, e poi con la paziente.

Dott.ssa Tolaney: Credo che questa sia una decisione difficile, perché con una probabilità così bassa di trovare ulteriori linfonodi ascellari, viene spontaneo domandarsi se quel potenziale rischio valga la pena, soprattutto in qualcuna che ha un basso RS e che probabilmente avrà una buona risposta alla terapia endocrina. È difficile sapere se è veramente necessario. Dunque, sono d'accordo, questi sono gli argomenti difficili da affrontare negli incontri con gli esperti oncologi per capire cosa fare in questi casi.

Dott.ssa Mittendorf: Se questa paziente, con basso grado, non soddisfa i criteri dello studio monarchE ma presenta un alto RS, questo può bastare, secondo te, per stabilire che presenta un alto rischio e prendere una decisione in merito ad abemaciclib senza avere ulteriori informazioni sul carico dei linfonodi?

Dott.ssa Tolaney: Ottima domanda. Nello studio monarchE, era presente una coorte separata per le pazienti con 1-3 linfonodi positivi, ma che non rientravano nei criteri di idoneità in quanto presentavano un tumore di grandi dimensioni, sopra 5 cm, o di alto grado. Proprio come questa paziente. Era la coorte 2 e, sebbene questa coorte fosse inclusa nell'analisi *intention to treat* (ITT), la verità è che erano presenti solo 500 pazienti e l'arruolamento è avvenuto molto più tardi, nel corso dello studio monarchE. Dunque, i dati di quella coorte di 500 pazienti non sono molto maturi. In realtà, non abbiamo i dati per chi non rientra in quel tumore di alto grado, sopra 5 cm, ma che presenta invece un alto livello di Ki-67, come la coorte 2. Presumo che una paziente con un alto RS probabilmente presenti anche un alto livello di Ki-67.

Dobbiamo eseguire la misurazione del livello di Ki-67 in questa paziente per prendere questa decisione? Di nuovo, si potrebbe. Credo che con un RS alto, mi sentirei sicura. Sarebbe insolito se un tumore di grado 1 avesse un livello alto di Ki-67 e un RS alto, ma tutto è possibile. Probabilmente penserei ad abemaciclib in questo caso. Ma, in realtà, non tutto viene deciso in base ai dati, perché il follow-up della coorte 2 non è sufficientemente maturo. Questo è ciò che invita alla prudenza nel prendere questa decisione. Ma è un'ottima domanda.

Dott.ssa Mittendorf: Per quanto riguarda il tuo punto, credo che dobbiamo anche pensare al fatto che la gestione ascellare, e in particolare la gestione chirurgica, in queste sperimentazioni non era richiesta. Se si esamina la pubblicazione dello studio monarchE, non ci viene nemmeno detto in che misura è stato eseguito l'intervento chirurgico. Quindi, anche in questo caso ci mancano dei dati. E adesso parliamo del patologo che è entrato a far parte del team multidisciplinare.

Dott.ssa Tolaney: Ottimo punto. Come sai, il nostro gruppo ha avuto molte discussioni anche sul livello di Ki-67 e sul fatto che debba o meno essere misurato di routine in queste pazienti ER positive al fine di prendere delle decisioni sulla terapia sistemica. Noi non lo misuriamo di routine nel nostro istituto, a causa della scarsa riproducibilità e degli ostacoli, in particolare in questo intervallo di Ki-67 dello studio monarchE che doveva essere superiore al 20%, e in base alle linee guida dell'International Ki67 in Breast Cancer Working Group, dove c'era una certa variabilità nel test. Ma nel caso del tumore di basso grado, dove la decisione è un po' più complicata, forse il livello di Ki-67 può potenzialmente essere utile.

Dunque, ci sono molti pezzi del puzzle da mettere insieme: decisioni per quanto riguarda la gestione ascellare, decisioni sulla radioterapia, decisioni di natura patologica – non è un caso lineare.

Grazie molto per i tuoi commenti. Ribadisco che queste discussioni multidisciplinari sono fondamentali, soprattutto in questi casi difficili.

Grazie di nuovo per questa ottima discussione e proseguite con il segmento successivo di questa attività.

Capitolo 3: Rischio alto borderline: e adesso?

Hope Rugo, MD: Salve, sono Hope Rugo del San Francisco's Comprehensive Cancer Center, Università della California e oggi è presente insieme a me il dottor Javier Cortés dell'International Breast Cancer Center e MedSIR di Barcellona, Spagna. Benvenuto Javier.

Javier Cortés, MD, PhD: Ciao Hope. Mi fa molto piacere essere qui con te oggi.

Dott.ssa Rugo: Sono felice di parlare con te; abbiamo molti argomenti da trattare in merito al tumore del seno. Questi anni sono stati veramente straordinari e uno degli ambiti che ha mostrato degli enormi progressi è la disponibilità delle opzioni per il trattamento delle nostre pazienti con tumore del seno precoce, HR positivo/HER2 negativo.

Naturalmente, una delle domande cruciali quando abbiamo dei nuovi trattamenti che sembrano avere un significativo impatto sull'esito è: chi sottoponiamo a questi trattamenti? E spesso ci sentiamo frustrati nel cercare di seguire delle rigide linee guida. Uno dei problemi che si ripresenta molto nella pratica clinica è rappresentato da queste pazienti che continuano ad avere un rischio di recidiva (naturalmente, tutte le nostre pazienti ce l'hanno), ma non rientrano nella nicchia dell'alto rischio che vediamo e che è stato definito dalle nostre sperimentazioni cliniche allo stadio iniziale.

Dunque, come gestiamo un trattamento per una paziente che ha un rischio borderline di recidiva?

Dott. Cortés: È difficile conoscere il rischio che può avere una paziente e decidere i trattamenti ottimali. Nelle donne in pre-menopausa, ad esempio, quando scegliere goserelina o triptorelina o andare direttamente al tamoxifene. A volte è difficile perché non si tratta solo del rischio, ma anche degli eventi avversi.

Nella popolazione generale, sia in post- che in pre-menopausa, quando esaminiamo ad esempio lo studio monarchE con l'attività di abemaciclib nel contesto adiuvante per due anni, valutiamo il rischio sulla base degli aspetti clinici: le dimensioni del tumore, il coinvolgimento linfonodale e magari il grado, il livello di Ki-67 ecc. Ma oggi sappiamo che, ad esempio, anche Oncotype DX o MammaPrint possono aiutarci a selezionare chi avrà più o meno rischio di recidivare.

Dunque, secondo me, nella pratica clinica, non è difficile se si considerano solo le sperimentazioni cliniche. Le sperimentazioni cliniche sono piuttosto semplici. Se si soddisfano i criteri, si può usare il farmaco. Altrimenti no. Ma cosa succede nella pratica clinica? Pensiamo di avere una paziente ad esempio con 1 linfonodo, grado 2, Ki-67 20% o anche 15%, ma con [RS] Oncotype DX di 35, 40 ad esempio. Per me questa è una paziente con il rischio più alto. L'altra paziente ha 2 o 3 linfonodi, con RS ad esempio pari a 10 o 12. Quindi, secondo me, dobbiamo integrare tutti gli strumenti che abbiamo a disposizione per cercare di decidere se dobbiamo usare goserelina/triptorelina in contesto adiuvante nella pre-menopausa, anche con abemaciclib. Abemaciclib nel tumore del seno precoce in pre-menopausa – credo che si debbano integrare entrambi. È difficile capire chi trarrà beneficio e chi non trarrà un beneficio. Cosa ne pensi?

Dott.ssa Rugo: Concordo. Può essere molto difficile. Credo che di certo, in pratica, uso i criteri della sperimentazione monarchE per decidere se usare ad esempio abemaciclib. E poi credo che l'altra grande scelta che dobbiamo fare sia in merito alla soppressione della funzione ovarica nelle giovani donne con l'inibitore dell'aromatasi o tamoxifene. In quella situazione, uso solo il rischio clinico determinato dalle analisi delle sperimentazioni SOFT e TEXT. Per la maggior parte delle mie giovani pazienti di età inferiore ai 40 anni, uso la soppressione della funzione ovarica e, a volte anche per evitare la chemioterapia, cerco di usare gli inibitori dell'aromatasi, ma il mio approccio generale è questo: un po' di terapia è meglio di nessuna terapia.

Secondo me, bisogna considerare la singola paziente e attingere alle nostre conoscenze sull'esito in queste pazienti per cercare di decidere a quali pazienti offriamo più terapie e a quali meno. Nel frattempo, credo che dobbiamo anche essere estremamente consapevoli dei problemi di aderenza e cercare di supportare le pazienti spiegando l'importanza di assumere il trattamento, ma senza spaventarle perché quella giovane donna con un valore Ki-67 dal 5 al 10% è in ansia al pensiero del rischio di recidiva.

Può essere difficile. Ci sono delle situazioni in cui daresti a una paziente, ad esempio, un inibitore di CDK 4/6 in quanto presenta un rischio più basso e non rientra nei criteri monarchE?

Dott. Cortés: Se non soddisfano i criteri monarchE, credo che in prima istanza bisogna parlare dettagliatamente con le nostre pazienti. Poi, forse, se le pazienti non soddisfano completamente i criteri ma presentano un rischio molto alto, in base alla situazione, potrei prenderlo in considerazione in seguito a un'approfondita discussione. Ma sicuramente, ribadisco, so che non abbiamo dati sufficienti per supportare i farmaci, ma alla fine abbiamo una paziente e quella paziente può capire i benefici e gli svantaggi. Quindi, il rischio è importante, è qualcosa che va quantomeno preso in considerazione.

Dottoressa Rugo: Questo è un punto molto importante. Negli Stati Uniti, il nostro campo d'azione è limitato dalle approvazioni delle **Dott.ssa**, ma credo che in una paziente con una malattia che presenta un rischio particolarmente alto e non rientra nei criteri monarchE, prenderei in considerazione l'uso di abemaciclib e cercherei di superare i problemi delle autorizzazioni con le cosiddette *peer-to-peer review*.

Ma esiste anche un altro aspetto; ad esempio, ho avuto 2 pazienti recentemente che si sono sottoposte a mastectomie e hanno manifestato una recidiva locale, una mentre assumeva tamoxifene e l'altra mentre non assumeva alcuna terapia. Si trattava di piccole recidive locali, ma non nella pelle, bensì nel tessuto sottocutaneo. Una paziente presentava un piccolo carcinoma duttale in situ, quindi si sa che si tratta di tessuto mammario residuo e si tratta di mezzo centimetro, pochi millimetri. Le raccomandazioni da un paio di senologi molto stimati sono state di prendere in considerazione l'assunzione di un inibitore di CDK 4/6 in quella situazione. Cosa faresti tu?

Dott. Cortés: Credo che questa sia una paziente con un rischio importante e non abbiamo a disposizione molte sperimentazioni per questo gruppo di pazienti, ma di sicuro credo che questa paziente dovrebbe essere trattata con tutti i migliori farmaci di cui disponiamo al momento. Di sicuro, proverei abemaciclib per due anni.

Dott.ssa Rugo: Io credo che bisogna muoverci in base alla malattia. Se la malattia si è infiltrata nella pelle, c'è l'inibitore di CDK 4/6. Con 2 mm di malattia nel tessuto sottocutaneo, se la paziente non assume la terapia endocrina o assume una minima terapia endocrina, credo che ricada in un rischio molto basso e potremmo usare una soppressione della funzione ovarica e un inibitore

dell'aromatasi. Dunque, questa evidenza come dobbiamo personalizzare attentamente tutto quello che facciamo per quanto riguarda la comprensione del rischio.

Abbiamo fatto il punto su come gestiamo le nostre pazienti in clinica e credo che questo sia un campo in costante evoluzione, dove continuiamo a scoprire sempre di più.

Mi ha fatto piacere parlare di questo argomento con te, Javier, e consiglio a tutti di seguire il segmento successivo di questa attività.

Capitolo 4: test genomici e ctDNA: a cosa servono i risultati?

Hope Rugo, MD: Salve, sono Hope Rugo e lavoro all'Università della California, al San Francisco's Comprehensive Cancer Center. Oggi abbiamo con noi il dottore Javier Cortés, dell'International Breast Cancer Center e MedSIR di Barcellona, Spagna. Benvenuto Javier.

Javier Cortés, MD, PhD: Ciao Hope. Mi fa piacere essere qui con te oggi.

Dott.ssa Rugo: L'argomento di oggi riguarda i test genomici e il test del ctDNA in quanto abbiamo visto un aumento nell'uso dei test genomici in seguito alle linee guida per le pazienti con tumore del seno precoce HR positivo/HER2 negativo. Ma sappiamo anche che è difficile decidere sui test e i risultati a volte sono contraddittori o confondenti.

Adesso sappiamo che si sta valutando il DNA libero circolante (cfDNA). Di sicuro, nel contesto metastatico lo usiamo molto spesso per esaminare le mutazioni, è estremamente utile e ci ha aiutati a evitare di cercare una sede per la biopsia quando la malattia è solamente ossea, ad esempio, oppure in presenza di dolore e trauma. Ma nel contesto dello stadio iniziale, la questione rimane piuttosto controversa.

Iniziamo con la prima questione: i test genomici. Abbiamo diversi test: Oncotype, MammaPrint, ad esempio, Prosigna in Spagna. E poi si potrebbe scegliere di ottenere ulteriori dati sul sottotipo intrinseco con Blueprint.

Cosa usi nella tua pratica clinica e in che modo questo determina il trattamento?

Dott. Cortés: Grazie Hope. Questo è quello che penso: li uso quando non sono sicuro, quando ho dei dubbi sui vantaggi e sugli svantaggi della chemioterapia. Ad esempio, immagina di avere una paziente con un tumore di 3 cm. Si tratta di una donna in post-menopausa, con 1 linfonodo, Ki-67 intorno al 20%. Credo che [un test genomico] in questo caso possa aiutarci molto a decidere se procedere con la chemioterapia più la terapia endocrina o se passare direttamente alla terapia endocrina.

Credo che più impieghiamo questi strumenti, meno chemioterapia utilizzeremo senza compromettere l'esito. Dunque, credo che sia qualcosa da incorporare nella pratica clinica. Essendo negli Stati Uniti, non so se tu sia d'accordo o meno.

Dott.ssa Rugo: Sono completamente d'accordo e ritengo che quando c'è della controversia l'argomento sia importante. Per me ci sono due aspetti di particolare interesse. Uno è il contesto neoadiuvante per la malattia HR positiva a rischio più alto in cui usiamo MammaPrint nelle nostre sperimentazioni I-SPY2 di fase 2 con disegno adattivo.

L'ulteriore analisi dei dati di questo studio ha dimostrato che se si ottiene il punteggio più alto nel test MammaPrint, che noi chiamiamo High2, la metà alta dell'estremità superiore, le pazienti con malattia HR positiva hanno una maggiore probabilità di ottenere una risposta patologica completa

(pCR) con la chemioterapia neoadiuvante. Possono avere anche una maggiore risposta all'immunoterapia, e su questo si sta lavorando con ulteriori firme genetiche. Credo che nuove firme dei geni del sistema immunitario saranno potenzialmente incorporate per la comprensione del beneficio dell'immunoterapia nella malattia HR positiva, quindi penso che questo sia entusiasmante.

Uso anche Oncotype nel contesto adiuvante per le pazienti che non ricevono la terapia neoadiuvante. Un ambito interessante è rappresentato dalle pazienti in pre-menopausa che presentano una malattia positiva ai linfonodi. Lo uso ancora nelle pazienti per le quali credo che sia improbabile che la chemioterapia porti dei benefici se uso la soppressione della funzione ovarica. Perché in RxPONDER, meno del 20% delle donne si è sottoposta alla soppressione della funzione ovarica, e noi sappiamo che migliora gli esiti.

Dott. Cortés: Penso che tu abbia ben incorporato MammaPrint nella sperimentazione I-SPY2. Credo che sia un vero e proprio modello. Credi che in futuro dovremmo incorporare queste piattaforme per incrementare o decrementare i futuri trattamenti in ambito adiuvante o in contesto neoadiuvante? Dobbiamo integrarlo anche nella ricerca clinica?

Dott.ssa Rugo: Credo che adesso disponiamo di molti dati volti a dimostrare che vi sono dei sottogruppi di pazienti con punteggi più alti che traggono più beneficio dalla chemioterapia e [quelli] che traggono più beneficio da agenti mirati. Penso che abbiamo bisogno di più dati prima di poter far rientrare questi strumenti nella pratica di routine. Ma penso che incorporare questo tipo di dati ci avrebbe aiutati a comprendere meglio RxPONDER. Dobbiamo fare un passo avanti rispetto agli stessi test. Adesso possiamo dire che tale gruppo corrisponde a punteggi Oncotype >25. Credo che in qualche misura già lo facciamo.

Credo che tu abbia tirato fuori un argomento importante, ovvero che non sappiamo effettivamente come usare questi test nelle pazienti quando siamo preoccupati della risposta al trattamento. Poi, quando le pazienti si sottopongono a un trattamento e hanno un punteggio alto, sappiamo che hanno ancora un rischio elevato di recidiva. Dunque, c'è interesse sul cfDNA per cercare di capire quali pazienti presentano un rischio più alto di recidiva.

Credi che sia pronto per essere usato da noi o pensi che debba essere usato solo nel contesto delle sperimentazioni cliniche?

Dott. Cortés: Secondo me, questo sarebbe un ottimo strumento per la pratica clinica nella malattia metastatica, per cercare di ottimizzare le varie mutazioni.

Ma credo che nel contesto del tumore del seno precoce, non debba essere usato al di fuori degli studi clinici per due motivi principali. Il primo è che non siamo sicuri se si debba cambiare il trattamento sulla base dei risultati di questa analisi del ctDNA. Il secondo è che se le nostre pazienti presentano un aumento in questo DNA, sarebbe molto difficile vivere sapendo che la possibilità di recidiva è più alta di quanto atteso ma allo stesso tempo non possono farci niente.

Dunque, credo che per questi due motivi dobbiamo essere molto cauti quando usiamo questa analisi nella pratica clinica nel contesto del tumore del seno precoce. Non so se tu sia d'accordo o meno, Hope.

Dott.ssa Rugo: Sono completamente d'accordo. Abbiamo dei dati notevoli che emergono dallo studio I-SPY in cui si dimostra che un piccolo numero di pazienti con cfDNA al momento dell'intervento chirurgico dopo la terapia neoadiuvante non ha in seguito presentato una recidiva, anche per tutto il periodo del nostro follow-up. Sappiamo che la presenza di cfDNA associato al tumore aumenta il rischio dopo aver ricevuto il trattamento. Ma sappiamo anche che esistono molti metodi per

modificare questo rischio che abbiamo già incorporato nella pratica clinica. Dunque, secondo me è necessario che le sperimentazioni cliniche ci indichino che possiamo mutare l'esito se modifichiamo il trattamento e cambiamo il rischio esclusivamente sulla base del cfDNA. Non siamo ancora a quel punto, quindi non dovremmo usare questo test nella pratica clinica standard al momento.

Detto questo, credo che abbiamo fatto un'ottima discussione e sembra che siamo d'accordo su tutti i punti, come al solito. Penso che abbiamo fatto dei grandi passi avanti, ma dobbiamo valutare attentamente i nostri strumenti tecnologici.

Molte grazie per la tua partecipazione di oggi, Javier, e grazie al nostro pubblico. Continuate a seguire il segmento successivo di questa attività.

Capitolo 5: Riepilogo

Sara M. Tolaney, MD, MPH: Molte grazie per aver partecipato a questa attività; spero che l'abbiate trovata informativa e utile. È molto bello vedere i progressi che abbiamo fatto per le nostre pazienti, in particolare per il tumore del seno ad alto rischio, HR positivo, grazie agli agenti che sono adesso disponibili, come abemaciclib e olaparib.

È molto importante pensare alle cure multidisciplinari quando si prendono delle decisioni per queste pazienti ad alto rischio e si devono incorporare le informazioni che provengono non solo dall'oncologo medico ma anche dall'oncologo chirurgo, dal radioterapista oncologo e dal patologo. È importante anche incorporare l'uso dei test genomici quando si prendono delle decisioni sulla chemioterapia sistemica.

Grazie di nuovo per la partecipazione e non dimenticate di rispondere alle domande che seguono e di completare la valutazione.

Questa trascrizione non è stata modificata.

Dichiarazione di non responsabilità

Questo documento è unicamente a scopo didattico. Per la lettura dei contenuti del presente documento non sarà riconosciuto alcun credito di Educazione continua in medicina (ECM). Per partecipare a questa attività, visitare il sito www.medscape.org/viewarticle/983866

Per domande relative al contenuto di questa attività, contattare il fornitore dell'attività formativa all'indirizzo CME@medscape.net.

Per assistenza tecnica, contattare CME@medscape.net.

L'attività formativa presentata sopra può contemplare scenari simulati basati su casi. I pazienti raffigurati in tali scenari sono fittizi. Non vi è e non va ricercata alcuna associazione intenzionale a pazienti reali.

Il materiale qui presentato non riflette necessariamente le opinioni di Medscape LLC e delle aziende che supportano la programmazione formativa su medscape.org. Questi materiali possono trattare di prodotti terapeutici non approvati dalla Food and Drug Administration statunitense e dell'utilizzo di prodotti fuori etichetta approvati. È necessario consultare un professionista sanitario qualificato prima di utilizzare qualsiasi prodotto terapeutico discusso. I lettori sono tenuti a verificare tutte le informazioni e tutti i dati prima di trattare i pazienti o utilizzare le terapie descritte in questa attività formativa.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC